

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-074689

(43)Date of publication of application : 06.05.1983

(51)Int.Cl.

C07D501/08

(21)Application number : 56-174330

(71)Applicant : OTSUKA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 29.10.1981

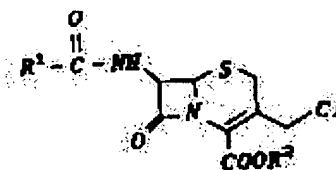
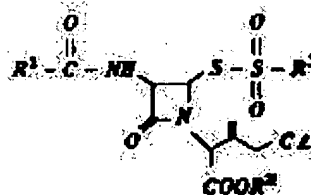
(72)Inventor : TORII SHIGERU  
TANAKA HIDEO  
NOGAMI JUNZO  
SASAOKA MICHIO  
SAITO NORIO  
SHIROI TOSHIFUMI

## (54) PREPARATION OF 3-CHLOROMETHYL-3-CEPHEM DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled compound useful as an intermediate for preparing a cephalosporin antibiotic, etc. in high purity in high yield by a simple process from easily obtainable raw material compounds, by reacting a specific azetidinone derivative with a base in an organic solvent.

CONSTITUTION: An azetidinone derivative[e.g., 3-chloromethyl-2-(3-phenylacetamido-4-phenylsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-butenic acid benzyl ester, etc.] shown by the formulal[R1-CO-is carboxylic acid residue; R2 is carboxyl- protecting group; R3 is (substituted) aromatic hydrocarbon] is reacted with a base(e.g., ammonia, etc.) in an organic solvent such as dimethylformamide, etc. at -78W40°C, to give the desired compound shown by the formula II.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—74689

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 501/08

識別記号

庁内整理番号  
7169—4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)5月6日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑮ 3-クロロメチル-3-セフェム誘導体の製造法

⑯ 特 願 昭56—174330

⑰ 出 願 昭56(1981)10月29日

⑱ 発 明 者 鳥居滋

岡山県赤磐郡山陽町山陽団地4  
—4—18

⑲ 発 明 者 田中秀雄

徳島市川内町加賀須野463番地  
大塚化学薬品株式会社徳島工場  
内

⑳ 発 明 者 野上潤造

徳島市川内町加賀須野463番地

大塚化学薬品株式会社徳島工場  
内

㉑ 発 明 者 笹岡三千雄

徳島市川内町加賀須野463番地  
大塚化学薬品株式会社徳島工場  
内

㉒ 発 明 者 斎藤紀雄

徳島市川内町加賀須野463番地  
大塚化学薬品株式会社徳島工場  
内

㉓ 出 願 人 大塚化学薬品株式会社

大阪市東区豊後町10番地

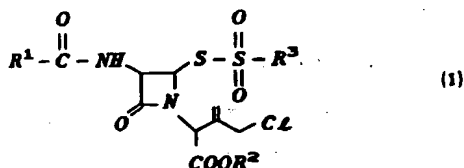
㉔ 代 理 人 弁理士 三枝英二 外 2 名  
最終頁に続く

明 細 書

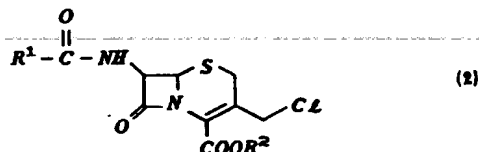
発 明 の 名 称 3-クロロメチル-3-セフェム誘  
導体の製造法

特 許 請 求 の 範 囲

① 一般式



〔式中  $R^1-C(=O)-$  はカルボン酸残基を、 $R^2$  はカルボキシ基の保護基を、 $R^3$  は置換もしくは非置換の芳香族炭化水素基をそれぞれ示す。〕  
で表わされるアゼチジノン誘導体に有機溶媒中塩基を作用させて一般式



〔式中  $R^1$  及び  $R^2$  は前記に同じ。〕

で表わされる3-クロロメチル-3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-クロロメチル-3-セフェム誘導体の製造法。

② 有機溶媒がジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド及びジメチルアセトアミドなる群から選ばれた少くとも1種である特許請求の範囲第1項記載の方法。

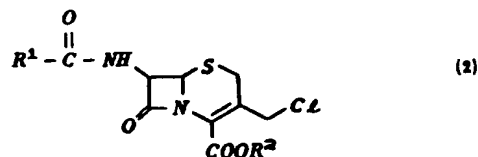
③ 塩基がアンモニア又はアンモニア水である特許請求の範囲第1項又は第2項記載の方法。

④ 反応を-78～40℃にて行う特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれかに記載の方法。

発明の詳細な説明

本発明は3-クロロメチル-3-セフェム誘導

体の新規な製造法に関する。更に詳しくは本発明は、一般式



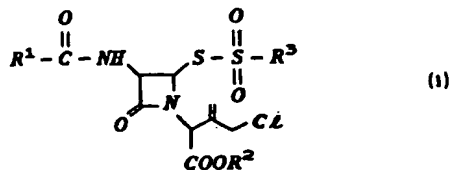
〔式中  $\text{R}^1-\text{C}-$  はカルボン酸残基を、 $\text{R}^2$  はカルボキシ基の保護基を、 $\text{R}^3$  は置換もしくは非置換の芳香族炭化水素基をそれぞれ示す。〕で表わされる 3-クロロメチル-3-セフェム誘導体の製造法に関する。

上記一般式(2)で表わされる 3-クロロメチル-3-セフェム誘導体はセファロsporin系抗生物質を合成するための中間体として重要な化合物である。例えば本発明の化合物は下式に示す方法でセファロsporin系抗生物質に誘導し得る。

低収率、低純度で 3-クロロメチル-3-セフェムが得られるに過ぎない。

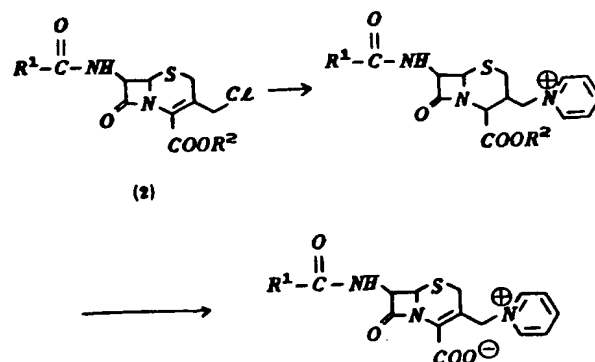
本発明の目的は、一般式(2)で表わされる 3-クロロメチル-3-セフェム誘導体入手容易な原料化合物から簡便な操作で高純度、高収率にて製造し得る方法を提供することにある。

即ち本発明は、一般式

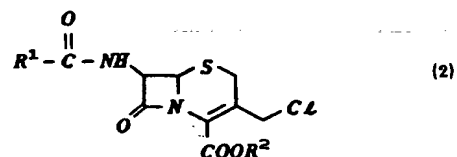


〔式中  $\text{R}^1-\text{C}-$  はカルボン酸残基を、 $\text{R}^2$  はカルボキシ基の保護基を、 $\text{R}^3$  は置換もしくは非置換の芳香族炭化水素基をそれぞれ示す。〕

で表わされる アセチジノン誘導体に有機溶媒中塩基を作用させて一般式



従来、3-クロロメチル-3-セフェムの製造法としては、例えば 3-アセトキシメチルセファロsporin誘導体をハロゲン化して製造されている〔テトラヘドロンレター 3991(1974)、同 2401(1976)等参照〕。またコツベルらは 3-エキシメチレンセファロsporinから直接 3-クロロメチル-3-セフェムに変換することに成功している〔J. Am. Chem. Soc., 99, 2822(1977)参照〕。しかしながら、これらの方法ではいずれも高価な出発原料を必要とし、しかも



〔式中  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は前記に同じ。〕

で表わされる 3-クロロメチル-3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする 3-クロロメチル-3-セフェム誘導体の製造法に係る。

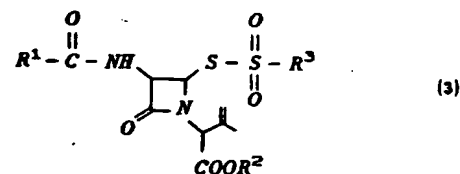
本発明において、 $\text{R}^1$  の具体例としては例えばベンジル基、*p*-ヒドロキシベンジル基、*p*-クロロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基等のアリール低級アルキル基、2,2,2-トリクロロエチルオキシ基、2-ブロモエチルオキシ基等のハロゲン置換低級アルキルオキシ基、フェノキシメチル基、トリルオキシメチル基、キシリルオキシメチル基、ナフチルオキシメチル基、*p*-クロロフェノキシメチル基、*p*-メトキシフェノキシメチル基、*p*-ニトロフェノキシメチル基。

キシメチル基、*p*-ヒドロキシフェノキシメチル基等のアリールオキシ低級アルキル基等が挙げられる。 $R^2$ の具体例としては例えばメチル基、エチル基、2-クロロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、第3級ブチル基等のハロゲン原子を置換基として有することのある低級アルキル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、2-フェニルエチル基、2-(*p*-ニトロフェニル)エチル基、3-フェニルプロピル基、3-(*p*-ニトロフェニル)プロピル基等のアリール低級アルキル基等が挙げられる。また $R^3$ の具体例としては例えばフェニル基、*p*-メチルフェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ニトロフェニル基、*p*-クロロフェニル基等が挙げられる。

本発明において出発原料として用いられる一般式(1)の化合物は新規化合物であり、例えば公知の

ンジルトリメチルアンモニウム等のアンモニウム塩乃至第4級アンモニウム塩等が挙げられる。斯かる塩酸及び／又は塩化物の使用量としては特に制限がなく広い範囲内で適宜選択することができるが、通常反応系内に一般式(3)の化合物に対して0.5~10倍モル量存在させるのがよい。塩化物を使用する場合には反応系内に鉱酸又は有機酸を共存させると効果的である。用いられる鉱酸としては例えば硫酸、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウム、リン酸、ホウ酸等を挙げることができ、また有機酸としては例えば酢酸、酢酸エチル、酢酸プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、クエン酸等のカルボン酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸等を挙げることができる。斯かる鉱酸又は有機酸を反応系内に一般式(3)の化合物に対して0.5~10倍モル量程度存在させるのがよい。この電解処理における反応媒体としては通常水、有機溶媒又は水と有機溶媒との混合溶媒が用いら

一般式



〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記に同じ。〕で表わされるアセチジノン誘導体を塩酸及び／又は塩化物の存在下に電解処理することにより容易に製造される。

上記一般式(3)で表わされるアセチジノン誘導体の電解処理は塩酸及び／又は塩化物の存在下に必要な電流量を通電することにより行なわれる。塩化物としては公知のものを広く使用でき、例えば塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム等のアルカリ金属の塩、塩化マグネシウム、塩化バリウム、塩化カルシウム等のアルカリ土類金属の塩、塩化アンモニウム、塩化テトラメチルアンモニウム、塩化テトラエチルアンモニウム、塩化ベ

れる。有機溶媒としては、塩素化反応に不活性な溶媒であれば広く使用でき、例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、プロピオン酸エチル等のエステル類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロルエタン、ジブロムエタン、クロルベンゼン等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトニトリル、ブチロニトリル等のニトリル類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、二硫化炭素等を挙げることができる。電解反応は、定電位電解及び定電流電解のいずれでも行うことができる。電流密度は通常1~500 mA/cm<sup>2</sup>の範囲であり、好ましくは5~200 mA/cm<sup>2</sup>である。反応に必要な電流量は、基質濃度溶媒の種類、電解槽の形状等によつて一定しないが、通常2~50 F/molでよい。電極としては白金、炭素、ステンレス、チタン、

ニッケル等通常使用される電極を使用することが出来る。反応温度としては原料及び生成物が分解、変性しない温度以下であれば特に限定されないが、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われ、好ましくは $-20 \sim 30^{\circ}\text{C}$ の範囲である。電解槽としては、無隔膜電解槽、隔膜電解槽共に使用することが出来る。斯くして一般式(1)で表わされる化合物が製造される。

本発明の反応において用いられる有機溶媒としては例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、フクロニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等のアミド類等が単独もしくは混合溶媒として用いられるが、好ましくはホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の極性溶媒が単独もしくは混合溶媒として用いられる。塩基としては例えば、水酸化

カリウム、水酸化ナトリウム等の金属水酸化物、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等のカルボン酸金属塩、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ〔5,4,0〕7-ウンデセン、1,5-ジアザビシクロ〔4,3,0〕5-ノネンピリジン等のアミン類、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のハロゲン化金属、アンモニア、アンモニア水等が使用できるが、アンモニア又はアンモニア水が好ましい。斯かる塩基の使用量としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択できるが、通常一般式(1)の化合物に対して0.1~1.0倍モル量、好ましくは等モル~1.5倍モル量用いるのがよい。反応温度は通常 $-78^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-50^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、反応温度や原料化合物の種類により一定しないが、5分~10時間で反応は完結し、通常反応時間は10分間~1時間である。

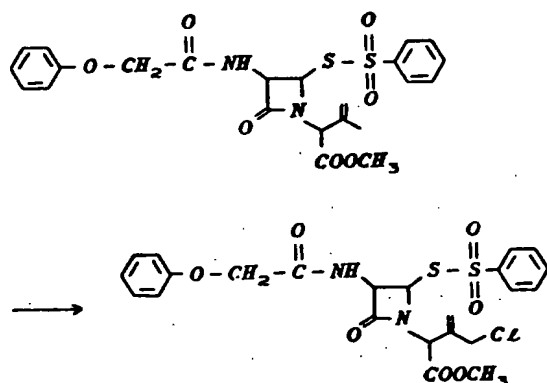
斯くして得られる本発明の化合物は通常行なわれている分離手段、例えば溶媒抽出、カラムクロ

マトグラフィー等の手段により反応混合物から容易に単離精製される。

本発明によれば、目的とする一般式(2)の化合物を簡便な操作で高純度、高収率にて製造し得る。

以下に参考例及び実施例を挙げる。

#### 参考例



2-(3-フェノキシアセトアミド-4-フェニルスルホニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル)-3-メチル-3-ブタン酸メチル30.5g、

NaCl 1.0g、水3ml、塩化メチレン5ml及び濃硫酸0.07mlを容器に入れ攪拌し、二液層の溶液を調製する。白金電極を用いて15分間電解を行う。電気量は5F/molに相当する。反応終了後、反応混合物を塩化メチレンで抽出し、飽和亜硫酸ナトリウム水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄する。塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムにより精製して3-クロロメチル-2-(3-フェニルアセトアミド-4-フェニルスルホニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル)-3-ブタン酸メチル29.9gを得る。

収率92.4%

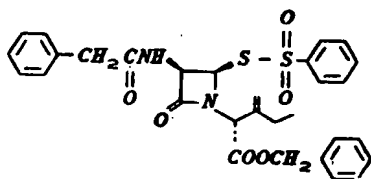
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3060, 2960, 1780, 1740  
1655, 1600, 1595, 1520  
1490, 1440, 1322, 1235  
1135, 1070

NMR (CDCl<sub>3</sub> δ)

3.72 (s, 3H), 4.10 (s, 2H)  
 4.40 (s, 2H), 4.82 (s, 1H)  
 5.12 (s, 1H), 5.26 (s, 1H)  
 5.1 ~ 5.35 (m, 1H)  
 5.94 (d, J = 6.6 Hz)  
 6.7 ~ 8.0 (m, 11H)

## 実施例 1

3-クロロメチル-7-フェニルアセトアミド  
 -3-セフェム-4-カルボン酸ベンジルエス  
 テルの合成



つて精製し、3-クロロメチル-7-フェニルア  
 セトアミド-3-セフェム-4-カルボン酸ベン  
 ジルエステルが6.8g (収率88%)が得られる。

以下に得られた化合物の分析値を示す。

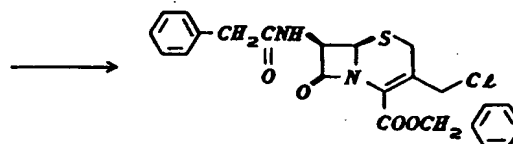
IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1790, 1730, 1682 (cm<sup>-1</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ<sub>ppm</sub> = 3.32および3.60  
 (3.53(2H, s)/  
 (2H, ABq, 18Hz), 4.31及び  
 4.45 (2H, ABq, 12Hz),  
 4.86 (1H, d, 5Hz),  
 5.20 (2H, s),  
 5.77 (1H, d, d, 5Hz, 9.2Hz),  
 6.43 (1H, d, 9.2Hz),  
 7.27 (5H, s), 7.33 (5H, s)

## 実施例 2

3-クロロメチル-7-フェニルアセトアミド  
 -3-セフェム-4-カルボン酸ベンジルエス  
 テルの製造

3-クロロメチル-2-(3-フェニルアセト



3-クロロメチル-2-(3-フェニルアセト  
 アミド-4-フェニルスルホニルチオ-2-アゼ  
 チジノン-1-イル)-3-ブテン酸ベンジルエ  
 ステル101mgと乾燥DMF1mlを反応容器中で  
 混合し均一溶媒とする。反応容器をドライアイス  
 -アセトン浴にひたして-25℃に冷却する。こ  
 れに市販の28%アンモニア水15.5mlを加え、  
 つづいて反応温度を-30~-20℃の範囲に保  
 ち、1時間攪拌する。反応後5%塩酸5滴を加え  
 たのち酢酸エチルを約30ml加える。氷を浮べた  
 食塩水中に反応混合物を移し、有機層を分離する。  
 得られた有機層を飽和食塩水で2回洗い、得られ  
 た有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した後、  
 濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムによ

アミド-4-フェニルスルホニルチオ-2-アゼ  
 チジノン-1-イル)-3-ブテン酸ベンジルエ  
 ステル34mgと乾燥DMF0.4mlを反応容器に加  
 え均一溶媒とする。次に反応容器をドライアイス  
 -アセトン浴にひたして-35℃に冷却する。予  
 めアンモニアガスをふきとみ調製しておいたアン  
 モニア濃度11.4mg/mlのDMF0.125mlを反応  
 容器に加え、反応温度を-40~-35℃に保ち  
 1時間攪拌する。反応後実施例-1と同様の処理  
 を行ない、3-クロロメチル-7-フェニルアセ  
 トアミド-3-セフェム-4-カルボン酸ベンジ  
 ルエステルが18.8mg (収率74%)得られる。

得られた化合物の分析値は実施例-1の値と一  
 致した。

## 実施例 3~12

実施例1と同様の反応を行ない、アゼチジノン  
 誘導体(1)より3-クロロメチル-3-セフェム誘  
 導体(2)を得た。結果を表-1に示す。

表 - 1

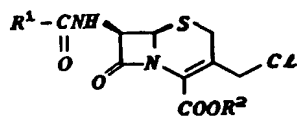


実施例	(i)			DMF (ml)	アモ ニウム 水 (μL)	反応 温度 (℃)	反応 時間 (hr)	収率 (%)
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>					
3	PhCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	Ph	0.5	36	-30 ~ -20	1	72
4	"	"	p-CH <sub>3</sub> -Ph-	"	16.5	"	"	59
5	"	"	p-Cl-Ph-	"	17.5	"	"	70
6	"	"	p-NO <sub>2</sub> -Ph-	"	7.5	"	"	84

実施例	(i)			DMF (ml)	アモ ニウム 水 (μL)	反応 温度 (℃)	反応 時間 (hr)	収率 (%)
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>					
7	PhCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -	o-NO <sub>2</sub> -Ph-	0.5	15.5	-30 ~ -20	1	44
8	"	PhCH <sub>2</sub> -	p-CH <sub>3</sub> O-Ph-	"	13	"	"	72
9	"	"	p-NO <sub>2</sub> -Ph-	"	6.1	-40 ~ -35	"	70
10	"	-CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	"	"	12.6	-30 ~ -20	"	51
11	"	p-NO <sub>2</sub> -PhCH <sub>2</sub> -	"	"	15	"	"	67
12	PhOCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	"	"	16.5	"	"	83

得られた化合物の分析値を表 - 2 に示す。

表 - 2



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(CHCl <sub>3</sub> ), NMR(CDCl <sub>3</sub> ) スペクトル
PhCH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	IR; 1787, 1730, 1680 (cm <sup>-1</sup> ) NMR; 3.38δ 及び 3.60 (2H, ABq, 18Hz), 3.60 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.40δ 及び 4.57 (2H, ABq, 12Hz), 4.95 (1H, d, 5Hz), 5.78 (1H, d, 5Hz), 9.2Hz), 6.18 (1H, d, 9.2Hz), 7.27 (5H, s)
PhCH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	IR; 1797, 1725, 1680 (cm <sup>-1</sup> ) NMR; 3.50δ 及び 3.67 (2H, ABq, 18Hz), 3.65 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.80δ 及び 4.97 (2H, ABq, 12Hz), 5.03 (1H, d, 5Hz), 5.88 (1H, d, 5Hz), 9.2Hz), 6.28 (1H, d, 9.2Hz), 7.30 (5H, s)
PhCH <sub>2</sub> -	p-NO <sub>2</sub> -Ph-	IR; 1790, 1730, 1695 (cm <sup>-1</sup> ) NMR; 3.45δ 及び 3.63 (2H, ABq, 18Hz), 3.63 (2H, s),

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IR(CHCl <sub>3</sub> ), NMR(CDCl <sub>3</sub> ) スペクトル
		4.41δ 及び 4.57 (2H, ABq, 12Hz), 4.97 (1H, d, 5Hz), 5.37 (2H, s), 5.87 (1H, d, 5Hz), 9.2Hz), 6.3 (1H, d, 9.2Hz), 7.30 (5H, s), 7.55 (2H, d, 9Hz), 8.21 (2H, d, 9Hz)
PhOCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	IR; 1790, 1730, 1690 (cm <sup>-1</sup> ) NMR; 3.50δ 及び 3.55 (2H, ABq, 18Hz), 4.40δ 及び 4.53 (2H, ABq, 12Hz), 4.52 (2H, s), 4.97 (1H, d, 5Hz), 5.29 (2H, s), 5.73 (1H, d, 5Hz), 9.2Hz), 6.48 (1H, d, 9.2Hz), 7.32 (5H, s), 6.7~7.6 (5H, m)

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二





第1頁の続き

特開昭58-74689(7)

⑫発明者 城井敏史  
徳島市川内町加賀須野463番地  
大塚化学薬品株式会社徳島工場  
内